

## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第 2388 号 氏名 張 秀智  
論文審査担当者 主査 吉崎 智一 印  
副査 並木 幹夫 印  
矢野 聖二 印

学位請求論文

題 名

Imatinib sensitizes endometrial cancer cells to cisplatin by targeting  
CD117-positive growth-competent cells  
(子宮内膜癌における CD117 を標的とした新たな分子標的治療法の確立)

掲載雑誌名 Cancer Letters 雑誌 第 345 巻第 1 号 106 頁～114 頁

## 論文内容の要旨

子宮内膜癌は子宮体部の内膜に発生する上皮性の悪性腫瘍であり、発症率と死亡率は過去 30 年間で急激に増加した。子宮内膜癌に対する手術療法、放射線療法、化学療法などの標準的プロトコールは確立されているが、再発症例や難治症例に対する治療法は確立されておらず分子標的治療などの新たな治療法の確立が求められている。本研究では、癌関連レセプター型チロシンキナーゼである CD117(c-kit)に着目した。子宮内膜癌における CD117 発現の意義を解明し、CD117 陽性細胞をターゲットにした分子標的治療の可能性について検討した。

子宮内膜癌細胞株を CD117 で染色しフローサイトメトリーにて確認したと Ishikawa、MFE280 細胞の CD117 の発現を認めた。陽性、陰性細胞に分離し in vitro で培養したところ陽性細胞は陰性細胞に比べ、細胞増殖が著明に亢進していた。Soft agar を用いた in vitro での腫瘍形成能を検討したところ CD117 陽性細胞は陰性細胞に比べ、著明に高い腫瘍形成能が示された。また CD117 陽性細胞は陰性細胞よりも抗癌剤に対する抵抗性を示した。子宮内膜癌症例 94 例について免疫組織学的に検討を行った。CD117 高発現症例は低発現症例に比べ RFS、OS 共に不良であった。また CD117 高発現は子宮内膜癌組織型、進行度及び筋層浸潤と有意に相関し、コックス比例ハザード分析により CD117 高発現が子宮内膜癌において独立した予後不良因子であることを明らかにした。In vitro で c-Kit とそのリガンド stem cell factor(SCF)相互作用について検討したところ、CD117 陽性細胞は陰性細胞に比し SCF タンパクの発現亢進し、SCF に対する抗体が SCF/CD117 シグナルに効果して腫瘍コロニーの形成を阻害することも認められた。このため、CD117 は SCF の自己分泌依存的に腫瘍細胞の増殖に関わると考えられ、この SCF/CD117 シグナルを子宮内膜癌の治療ターゲットとして in vitro、in vivo 両面で検討を行った。CD117 に対する分子標的薬であるイマチニブの有効性を検討したところ CD117 陽性細胞は陰性細胞に比しイマチニブに対する感受性を示していた。シスプラチンとイマチニブとの併用療法により、単剤投与に比べ in vitro、in vivo 共に有意な腫瘍抑制効果が認められた。

以上の結果から、子宮内膜癌において CD117 は侵襲性腫瘍マーカーだけではなく、独立した予後不良因子であることも判明された。SCF/CD117 シグナルに対するイマチニブをシスプラチンと併用することで、増感作用が認められたことから、子宮内膜癌に対する有効な分子標的治療薬と既存の抗癌剤

の併用による治療戦略の道筋が示された。

## 審査結果の要旨

※ 英文不可。必ず和文で作成してください。